

УД-39. СИНТЕЗ НОВЫХ ТИЕНО[3,2-*e*]ПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРИМИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ PARP-1 ИНГИБИТОРОВ

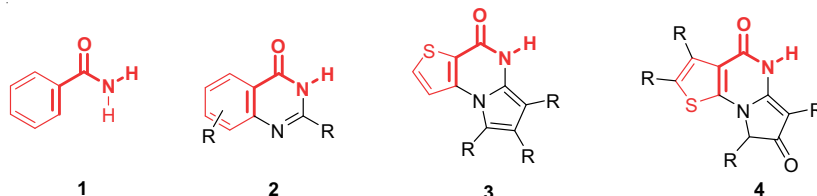
С. А. Шипиловских, А. Ю. Васильева, А. Е. Рубцов

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614990, Россия, Пермь, ул. Букирева, 15.

E-mail: shipilovskikh@psu.ru

Поли(АДФ-рибоза)полимераза-1 (PARP-1) является основным членом семейства PARP [1–4]. Большинство известных ингибиторов PARP имитируют никотинамидный субстрат **1** [5]. Конформационно ограниченные циклические ингибиторы демонстрируют антирасположение амидной связи. Попытки улучшить сродство ингибиторов PARP к мишени показали необходимость блокировать амидную группу, которая обычно свободно вращается. Необходимость жесткой конфигурации бензамидного фрагмента привела к разработке субстратов типа замещенных хиназолин-4-онов **2** [6–8], которые оказались в 10–50 раз более эффективны в качестве ингибиторов.

Кроме этого в литературе также описаны пирроло[1,2-*a*]хиназолин-5(4*H*)-оны и пирроло[1,2-*a*]тиено[2,3-*e*]пиримидин-4(5*H*)-оны **3** как субстраты с выраженной ингибирующей активностью по отношению к PARP-1. Для поиска нового эффективного PARP-ингибитора нами был предложен потенциально активный каркас тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидинов **4**.



Будут обсуждаться механизм образования и биологическая активность соединений **4**.

Библиографические ссылки

1. Garber K. PARP inhibitors bounce back // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. Vol. 12, № 10. P. 725–727.
2. Lord C. J., Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic // Science. 2017. Vol. 355, № 6330. P. 1152–1158.
3. Lin K. Y., Kraus W. L. PARP Inhibitors for Cancer Therapy // Cell. 2017. Vol. 169, № 2. P. 183.
4. New approach to cancer therapy based on a molecularly defined cancer classification / J. Cortés [et al.] // CA. Cancer J. Clin. 2014. Vol. 64, № 1. P. 70–74.
5. Ferraris D. V. Evolution of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) Inhibitors. From Concept to Clinic // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53, № 12. P. 4561–4584.
6. Corrigendum to «In silico identification of poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibitors and their chemosensitizing effects against cisplatin-resistant human gastric cancer cells» / T. V. T. Le [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23, № 12. P. 3673.
7. Hemalatha K., Madhumitha G. Inhibition of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase using quina-zolinone nucleus // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2016. Vol. 100, № 18. P. 7799–7814.
8. 2,3-Dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones: Visible light mediated synthesis, solvatochromism and biological activity / K. Hemalatha [et al.] // J. Photochem. Photobiol. B Biol. 2015. Vol. 143. P. 139–147.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-73-00091).